

На правах рукописи

КОНРАДИ

Александр Борисович

**ДИСТАНТНОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ
ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ
КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ**

14.01.20. - анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Плоткин Леонард Львович

Официальные оппоненты:

Куликов Александр Вениаминович доктор медицинских наук ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии

Кон Екатерина Михайловна доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздравсоцразвития России, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии

Ведущая организация:

Государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится «10» сентября 2012 года в 10 часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.01, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н.Климова ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak2.ed.gov.ru

Автореферат разослан « 7 » июня 2011 года.

Учёный секретарь

Диссертационного совета Д 208.102.01

доктор медицинских наук, профессор

Руднов

Владимир

Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Значительный рост заболеваний печени, связанный с увеличением числа больных наркоманией, хроническим алкоголизмом, вирусным гепатитом [Шахгильдян И.В. и др., 2008], повышает риск развития печеночной дисфункции / недостаточности в случае проведения этим пациентам оперативных вмешательств [Clarkson E. et al., 2006]. Кроме того, риск печеночной дисфункции увеличивается при операциях на верхнем этаже брюшной полости [Ашрафов Р.А., 2008]. Однако не только абдоминальные операции, но и анестезия может вызвать подобный эффект [Назырова Л.А., 2008; Kenna J.G., Jones R.M., 1995]. И если влияние общей анестезии на функциональное состояние печени достаточно изучено [Смит Й., Уайт П., 2002; Nishiyama T. et al., 2004; Coburn M., Kunitz O., 2005], то исследования, посвященные изучению влияния регионарных методов обезболивания на функции печени, в современной литературе не систематизированы [Бородач В.А., 2002; Kortgen A. et al., 2009], особенно при оперативных вмешательствах на этом органе. Известно, что при операциях на печени печеночная недостаточность возникает в 5 -7% случаев [Соколов Л.К., 2008; Туит Т.Т., 2008], что в свою очередь актуализирует ещё одну проблему – защиту печени во время операции.

В связи с этим важное значение приобретает правильный выбор тактики анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств у пациентов с поражением гепатобилиарной системы. Одним из главных факторов является использование фармакологических препаратов для общей анестезии, оказывающих минимальное воздействие на метаболизм гепатоцитов, непораженных отделов печеночной ткани, а также системного, регионального и, в частности, печеночного кровообращения.

При выполнении полостных хирургических операций большинство клиницистов склоняется в пользу общей анестезии (ОА) с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), которые в достаточной мере обеспечивают поддержание функций жизненно важных органов и систем во время оперативных вмешательств. Однако ОА является для организма пациентов, с одной стороны, защитой от операционного стресса, с другой, дополнительным стрессом,

истощающим и без того сниженные резервы компенсации функций жизненно важных органов [Овечкин А.М., 2001; Осипова Н.А. и др., 2004; Parker M., 2001]. Одним из перспективных направлений в плане улучшения качества анестезиологического обеспечения больных с заболеваниями печени является региональное обезболивание. В частности, эпидуральная анестезия, как компонент анестезиологического пособия, нашли все большее применение при оперативных вмешательствах в абдоминальной хирургии. Возникают и новые методики ее использования, что обусловлено как появлением современных препаратов (бупивакаин, ропивакаин), так и совершенствованием технического оснащения. Согласно принципам мультимодальной анальгезии наилучшим вариантом анестезиологической защиты является так называемая «комбинированная анестезия», состоящая из двух главных компонентов: неглубокой и гибкой общей анестезии в сочетании с эпидуральной анальгезией [Горобец Е.С., 2008; Von Dossow V., 2002; Guay J., 2006]. Сочетание центральных блокад с общей анестезией позволяет обеспечить адекватную интраоперационную анальгезию, значительно снизить при этом суммарные дозы наркотических анальгетиков, ингаляционных анестетиков, седативных средств, обеспечить раннюю активацию больных и адекватную защиту в ближайшем послеоперационном периоде [Федоровский Н.М., Косаченко В.М., 2005].

К сожалению, несмотря на обширный опыт, накопленный в выполнении центральных блокад, в литературе не достаточно хорошо освещены вопросы влияния эпидуральной анестезии на функции печени [Назырова Л.А., 2008]. К тому же при проведении комбинированной анестезии нельзя исключить возникновение таких предикторов ОПЧН, как снижение среднего артериального давления и как следствие ишемию тканей. Более того, ишемия печени продолжается и после восстановления кровотока, а в сочетании с феноменом реперфузии может вызвать развитие острой печеночной недостаточности [Dutton R., 2007]. Однако гипоксические изменения можно нивелировать применением методов защиты этого органа, в частности, методом прекондиционирования печени (ПКП). Согласно мнению В.В. Лихванцева, В.В. Мороза, О.А. Гребенникова и др. (2011), очередной «момент истины» для анестезиологии наступил с открытием феномена ишемического прекондиционирования —

универсального физиологического механизма защиты клетки от гипоксии. Суть этого метода состоит в предварительном воздействии потенциально вредным стимулом напряжения (гипоксией), что в свою очередь может увеличить клеточную переносимость к последующим, более выраженным повреждающим факторам [Бокерия Л.А., Чичерин И.Н., 2007]. Наравне с ишемическим видом инвазивного (окклюзионного), в литературе описаны методы неинвазивного (дистантного) прекондиционирования, когда источник кратковременной ишемии находится на удалении от органа мишени.

Однако эти исследования проводились только в кардиоанестезиологии [Botker H.E. et al., 2010]. Учитывая тот факт, что прекондиционирование является типовой реакцией организма на гипоксию и проявляется в любом органе, мы применили метод дистантного ишемического прекондиционирования во время проведения комбинированной анестезии для защиты печени.

Цель исследования: изучить влияние различных видов современного анестезиологического пособия на функциональное состояние печени и сравнить эффективность инвазивного (окклюзионного) и неинвазивного (дистантного) ишемического прекондиционирования печени при проведении комбинированной анестезии во время операции на печени.

Задачи исследования

1. Найти закономерности изменений функционального состояния печени в зависимости от метода проводимой анестезии.
2. Изучить эффективность неинвазивного прекондиционирования печени при проведении комбинированной анестезии.
3. Сравнить эффективность инвазивного и неинвазивного (дистантного) ишемического методов прекондиционирования печени у больных во время операции на этом органе.

Научная новизна

1. Дана сравнительная оценка функционального состояния печени на этапах периоперационного периода в зависимости от метода регионарной анестезии в комбинации с ингаляционным наркозом севофлюраном.
2. Доказана эффективность применения метода дистантного ишемического прекондиционирования печени при проведении комбинированной анестезии с эпидуральным компонентом.

3. Установлены диагностические и прогностические возможности применения индекса ишемии печени у пациентов в послеоперационном периоде.
4. Доказана функциональная и клиническая эффективность дистантного ишемического прекондиционирования печени во время операции на этом органе.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наибольшие лабораторные признаки ишемии печени происходят при проведении комбинированной анестезии с применением торокально-эпидуральной анальгезии.
2. Применение комбинированной анестезии с использованием эпидуральной анальгезии из каудального доступа не вызывает значимых нарушений функций печени.
3. Инвазивное и неинвазивное (дистантное) прекондиционирование печени являются эффективным методом её защиты от ишемии, в ходе проведения комбинированной анестезии при операциях на печени.
4. Применение дистантного ишемического прекондиционирования позволяет минимизировать нарушения в печени, которые возникли во время анестезии и операции; профилактировать развитие печеночной дисфункции и, как следствие, улучшить исход заболевания.

Практическая ценность работы

Результаты исследований позволили доказательно обосновать применение дистантного ишемического прекондиционирования с целью периоперационной защиты печени в условиях проведения комбинированной анестезии с использованием эпидуральной анальгезии и тем самым снизить риск развития печеночной дисфункции у этой группы пациентов. Использование метода дистантного ишемического прекондиционирования показало его высокую клиническую эффективность: отмечено уменьшение продолжительности ИВЛ, а также сокращение средней продолжительности госпитализации больных.

Научные выводы и рекомендации могут быть использованы в работе анестезиолого-реанимационных отделений при проведении анестезиологического обеспечения абдоминальных операций и, в частности у пациентов с заболеваниями печени.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты исследования в виде рекомендаций внедрены в анестезиолого-реанимационных отделениях НУЗ «Дорожной клинической больницы» ОАО РЖД г.Челябинска, ФБГУЗ ЦМСЧ №71 ФМБА РФ г.Озёрска, а также используются при проведении занятий с курсантами хирургами и анестезиологами при проведении курсов усовершенствования на кафедре факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Челябинской Государственной Медицинской Академии».

Апробация работы

Материалы исследования представлены на VIII межрегиональной научно-практической конференции (с международным участием) «Актуальные вопросы хирургии» г.Челябинск в 2010, V межгородской конференции молодых ученых г.Челябинск в 2010, медицинской конференции анестезиологов-реаниматологов ЦМСЧ №71 г.Озёрска 2011г., заседаниях научно-практического общества анестезиологов-реаниматологов Челябинской области, на совместном заседании комиссии по апробации диссертационных работ по анестезиологии и реаниматологии Государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего профессионального образования «Уральская Государственная Медицинская Академия» и кафедры факультетской хирургии Государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего профессионального образования «Челябинской Государственной Медицинской Академии» Минздравсоцразвития России.

Публикации

По результатам исследования опубликовано 9 печатных работ, в виде статей и тезисов в журналах, сборниках трудов конференций и съездов, в том числе 4 статьи в ведущих научных журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 111 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы характеристики клинического материала и методов, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 22 рисунками и 12 таблицами. Указатель литературы содержит 78 отечественных и 116 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Клинический материал основан на исследовании функционального состояния печени в раннем послеоперационном периоде у 145 пациентов, которым проводились комбинированные анестезии (общая анестезия с ИВЛ без или в сочетании с эпидуральной анальгезией) с применением инвазивного (окклюзионного) и неинвазивного (дистантного) ишемического preconditionирования. Функции печени изучали лабораторными биохимическими методами. За основу взяли комплексную оценку динамики спектра из 11 печеночных проб определяющих: белковосинтетическую и экстреторную функцию, липидный и углеводный обмен, а так же маркёры печёночного цитолиза. Кроме того, с целью определения уровня ишемии печени, рассчитывался индекс ишемии печени (ИИП), как соотношение разницы градиента ЛДГ (между фиксированной и физиологической концентраций) к уровню глутаматдегидрогеназы (ГлДГГ):

$$\text{ИИП} = (\text{ЛДГ сыворотки} - \text{медиана нормального диапазона ЛДГ}) / \text{ГлДГГ}$$
 Данные параметры были взяты исходя из того, что уровень ишемического поражения печени определяется содержанием лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а доказанным маркером некроза печеночных клеток является глутаматдегидрогеназа (ГлДГГ). При этом надо отметить, что в этой формуле использовался «метод фиксированного числа», то есть если взять за норму ИИП значение 21, которое получилось из расчета = (высший уровень нормального значения ЛДГ (415 Ед/л) - медиана нормального диапазона ЛДГ (310 Ед/л)) / ГлДГГ (5 МЕ/л), то динамика изменения выше или ниже этого значения будет говорить о тенденции патологического процесса происходящего в печени либо в сторону ишемии, либо некроза.

Забор смешанной венозной крови для определения функций печени осуществлялся трёхкратно: непосредственно перед проведением анестезии, а также на третьи и пятые сутки раннего послеоперационного периода. При этом необходимо отметить двухэтапность группового исследования и независимость полученных результатов на этих этапах друг от друга. На первом этапе исследовались пациенты с проведением оперативных

вмешательств на органах малого таза (с целью исключения влияния самой операции на функции печени) при отсутствии клинических и лабораторных изменений печени. Для выявления оптимального вида анестезиологического пособия все пациенты ($n=101$) были разделены на четыре группы: I ($n=21$) и II ($n=30$) группы оперированы в условиях комбинированной анестезии (ОА с ИВЛ в сочетании с ТЭА и КА соответственно), пациенты III ($n=30$) группы - в условиях ОА и ИВЛ, пациентам IV ($n=20$) группы проводилась ОА с ИВЛ в сочетании с ТЭА и дистантным ишемическим ПКП. Вторым этапом исследования составили пациенты с заболеванием печени, которым показано оперативное вмешательство с применением комбинированной анестезии. На данном этапе I группа ($n=14$) образована из больных, которым не проводилось ПКП; II группа ($n=16$) составлена из пациентов, которым проводилась инвазивное ПКП (с помощью десятиминутного маневра Pringle); в III группу ($n=14$) вошли больные после дистантного ишемического ПКП (десятиминутная компрессия дистального отдела правого бедра с помощью пневматической манжеты).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования на первом этапе получено достоверное ($p<0,01$) увеличение активности лактатдегидрогеназы в группе с ТЭА. Так уже на 3 сутки данный показатель превышает нормальные значения на 2%, а к 5 суткам более чем на 10% (рис.1).

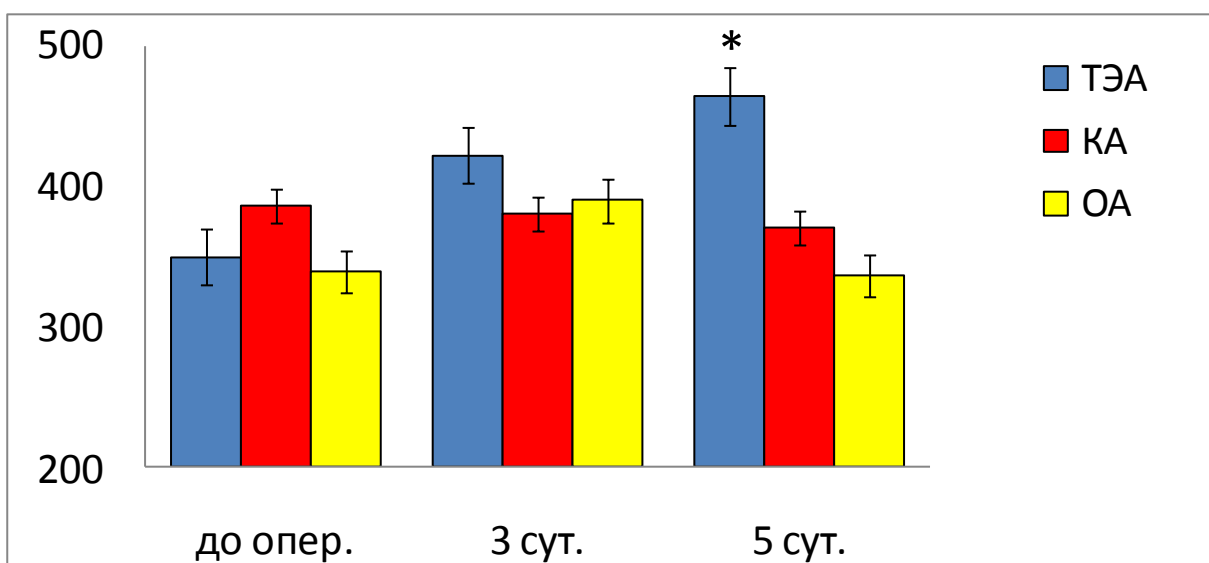


Рис.1. Динамика показателей активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ, Ед/л).

Примечание: * - $p < 0,01$ – статистическая значимость межгрупповых различий.

При этом общее увеличение ЛДГ от первоначальных значений составило 25% (от $349,8 \pm 13,9$ Ед/л до $464,1 \pm 25,1$ Ед/л). В других группах этот показатель к 5 суткам имел наименьшие значения за весь период наблюдения и не превышал нормальных величин. Ишемия печени, которая проявилась в виде повышения средних значений ЛДГ у пациентов с ТЭА, является индикатором перенесенных перфузионных нарушений, связанных с изменениями в системной гемодинамике (рис.2).

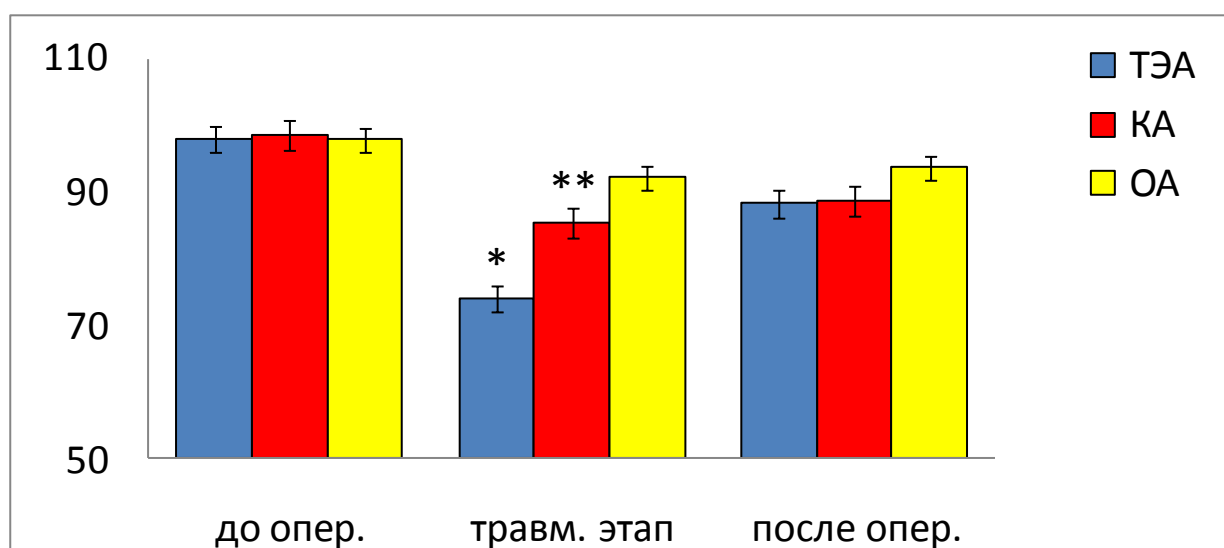


Рис.2. Интраоперационная динамика показателей среднего АД (мм рт.ст.).

Примечание: * - $p < 0,001$ – статистическая значимость различий с группой ОА

** - $p < 0,05$ – статистическая значимость различий с группой ОА.

Так в данной группе было отмечено значительное (на 26%) снижение АДср. в травматичный период операции до уровня $73,9 \pm 2,1$ мм рт.ст., что в свою очередь достоверно отличалось от исходных значений АДср. $97,9 \pm 1,9$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Гемодинамическая нестабильность обусловлена симпатической блокадой на грудном и поясничном уровне позвоночника и соответственно возникшей на этом фоне вазодилатацией с увеличением емкости периферического сосудистого русла. А так как печеночный кровоток находится в прямой зависимости от среднего АД, то достоверно низкие значения этого показателя в группе с ТЭА подтверждают этот факт.

Следуя этой логике в группе с КА, где снижение АДср. было не столь выраженным (всего на 14%), но не достаточно стабильным, как в контрольной группе с ОА (где максимальное снижение АДср. составило 6%), также должно отмечаться повышение ЛДГ. Однако

мы этого не отмечаем. Больше того, в группе с КА зафиксирована тенденция поэтапного снижения значений ЛДГ с $386,4 \pm 10,9$ Ед/л до $371,0 \pm 13,2$ Ед/л. Тогда как в динамике показателей ЛДГ группы с ОА мы видим нарастание (на 12%) цифр этого фермента через сутки после операции до $389,7 \pm 18,6$ Ед/л, что статистически достоверно ($p < 0,05$) отличалось от начальных показателей $339,6 \pm 11,8$ Ед/л и вернулось к ним же на 5 сутки $336,1 \pm 14,5$ Ед/л. Значит, кроме гемодинамических параметров должны быть и другие факторы, повлиявшие на динамику ЛДГ в группах сравнения.

Анализируя количественную оценку вводимых анестетиков (рис.3), видно с высокой достоверностью различий ($p < 0,001$), что концентрация севофлурана в группе с ОА ($2,86 \pm 0,1$ об%) в 3 раза превышает аналогичные параметры у пациентов с КА ($0,9 \pm 0,06$ об%) и более чем в 5 раз с ТЭА ($0,54 \pm 0,04$ об%).

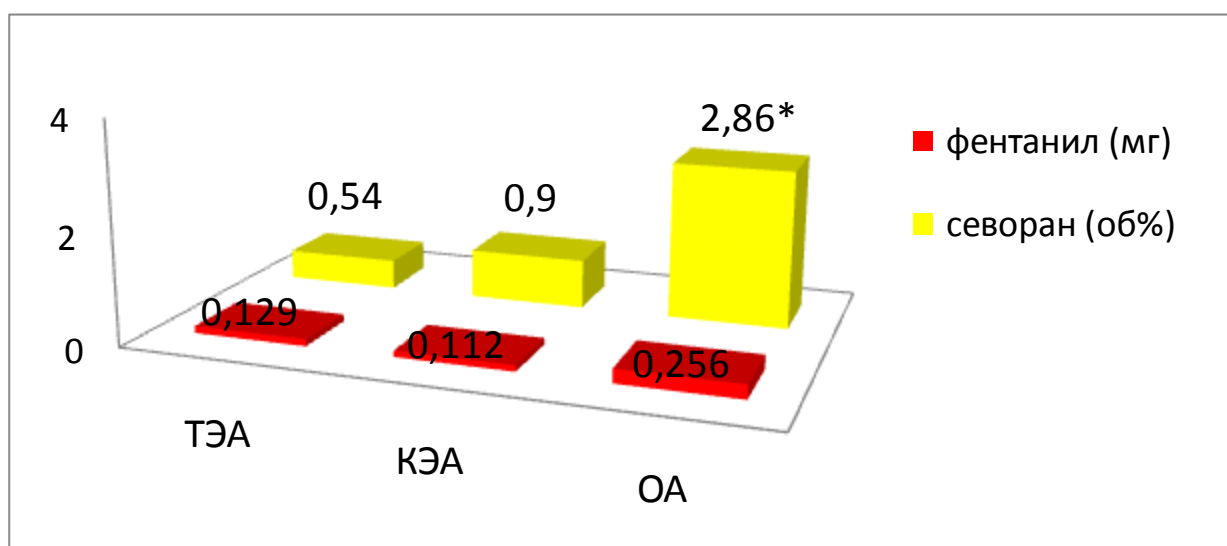


Рис. 3. Интраоперационный расход анестетиков.

Примечание: * - $p < 0,001$ – статистическая значимость межгрупповых различий.

Полученные результаты говорят о том, что ЭА снижает потребность в севофлуране и наркотических препаратах. Это объясняется супраспинальным действием ЭА - снижением уровня бодрствования за счет фармакологической временной деафферентации. Как и все галогенсодержащие анестетики, севофлуран снижает тотальный печеночный кровоток, но потребность в кислороде при этом будет меньше, так как в отличие от галотана, севофлуран может вызывать дилатацию сосудов печени.

При этом необходимо помнить, что прямой эффект на сосудистую циркуляцию будет дозозависим. А в группе с ОА коэффициент Минимальной Альвеолярной Концентрации (МАК) севофлурана составил 1,4 (в норме 1 МАК севофлурана в кислороде составляет 2.05% у взрослого человека в возрасте 40 лет). Именно это и явилось причиной уменьшения кровотока печени, и как следствие ишемией определённого количества печёночных клеток с достаточно быстрым их восстановлением, и соответственно выразилось в кратковременном послеоперационном повышении активности показателей ЛДГ. Таким образом, концентрация севофлурана в диапазоне 0,5 – 1,0 МАК и стабильная гемодинамика будут являться залогом адекватной (достаточной) печёночной перфузии, что мы и отмечаем в группе с КА.

При исследовании других маркеров цитолиза гепатоцитов обращает на себя внимание увеличение уровня АсАТ в группе с ОА (до $40,9 \pm 5,6$ Ед/л), который появился на 3 сутки после проведенного наркоза. Это можно объяснить повышенными, в сравнении с другими группами, дозировками деполяризующих миорелаксантов (учитывая более высокий вес пациенток данной группы), используемых при вводном наркозе и связанными с ними миофасцикуляциями, которые в свою очередь проявлялись в послеоперационном периоде мышечными болями. А это значит, что в результате фибрилляций мышц, возникающих на фоне вводимого сукцинилхолина, происходило пусть незначительное, но всё же их повреждение и как результат повышение АсАТ, который так же находится и в скелетной мускулатуре. Это подтверждается и тем фактом, что уровень более специфичного для печёночной ткани фермента АлАТ находился на всём протяжении исследования практически на одном уровне и не превышал границ нормы.

Хотелось бы отметить ещё один интересный факт полученный нами: достоверно ($p < 0,05$) низкий уровень общего билирубина на 5 сутки у пациентов с КА ($7,1 \pm 1,2$ ммоль/л) в отличии от пациентов с ТЭА ($11,4 \pm 2,5$ ммоль/л) и ОА ($10,6 \pm 1,4$ ммоль/л). В литературе мы нашли подтверждение этому феномену, который заключается в том, что билирубин, как эндогенный антиоксидант, может являться индикатором повреждения тканей при окислительном стрессе, что и нашло отражение в нашей работе - нет оксидантного стресса,

соответственно уровень билирубина при КА по сравнению с другими группами отмечался ниже (рис.4).

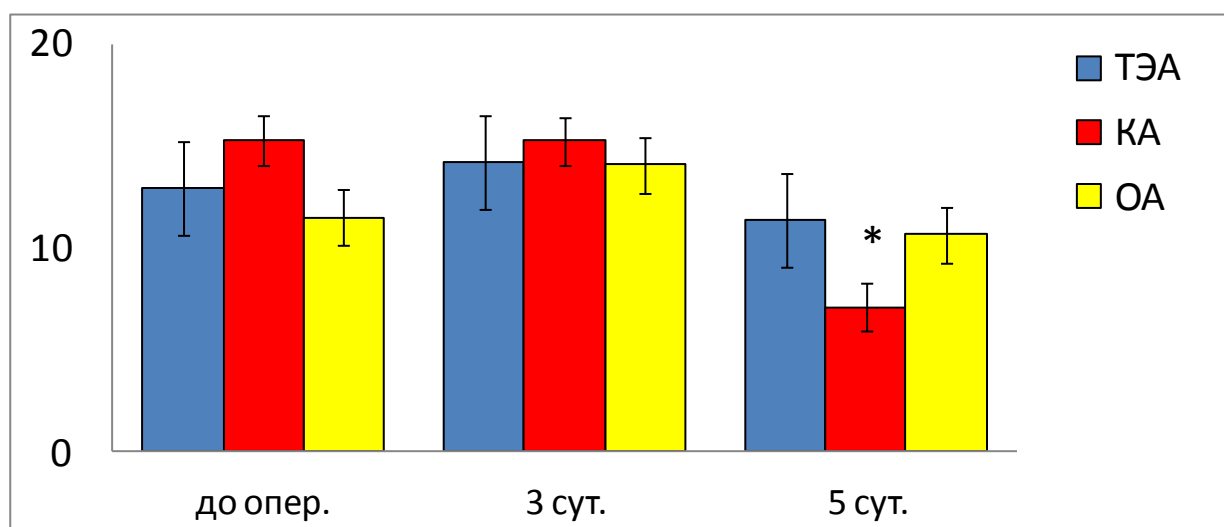


Рис. 4. Динамика показателей общего билирубина (мкмоль/л).

Примечание: * - $p < 0,05$ – статистическая значимость межгрупповых различий.

Остальные параметры не имели столь выраженных диагностических значений и отражали физиологическое течение раннего послеоперационного периода. При этом надо отметить, что столь эффективное снижение ЛДГ к 5 суткам в группе с ОА, о котором мы упоминали, является следствием феномена фармакологического прекондиционирования севофлюраном и достаточно широко описано в современной литературе.

Учитывая весьма положительный опыт применения дистантного ишемического прекондиционирования у кардиологических больных, а так же органную неспецифичность предполагаемых механизмов прекондиционирования, мы применили данный метод для защиты печени у пациентов в группе с ТЭА.

Изменения гемодинамических показателей у пациентов с дистантным ишемическим прекондиционированием были идентичны первой группе с достоверным снижением АДср. (на 28%) в травматичный этап операции до $69,0 \pm 2,7$ мм рт.ст. от первоначального уровня $96,8 \pm 2,6$ мм рт.ст. (рис.5).

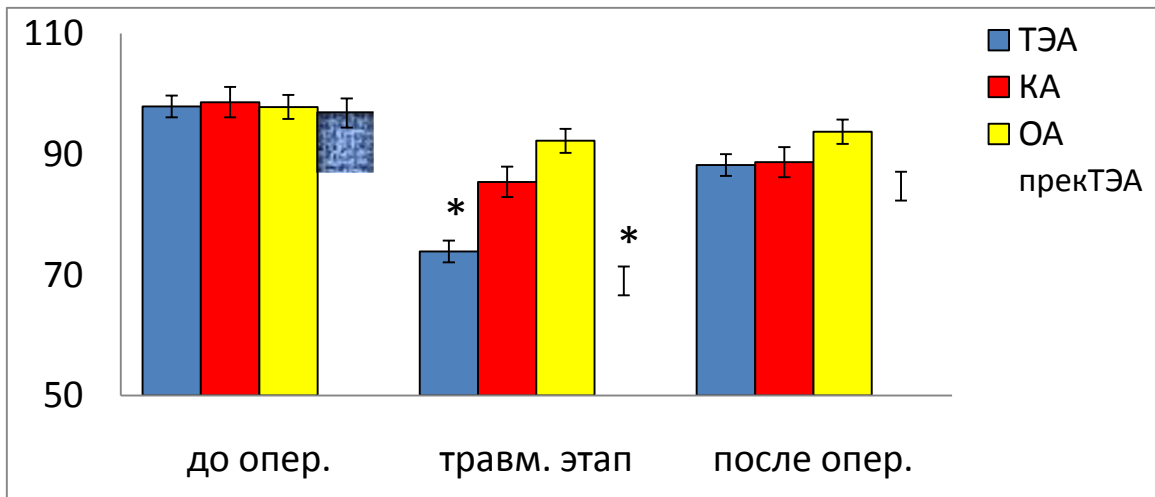


Рис.5. Интраоперационная динамика показателей среднего АД (мм рт.ст.).
Примечание: * - $p < 0,05$ – статистическая значимость межгрупповых различий.

При этом повышение активности лактатдегидрогеназы было весьма незначительным (на 3,7% к 3 суткам) и не выходило за пределы нормы на протяжении всех этапов исследования: до операции $389,1 \pm 14,2$ Ед/л с некоторым увеличением на 3 сутки до $404,0 \pm 15,2$ Ед/л и к 5 суткам фактически возвращается к первоначальным значениям $385,6 \pm 12,5$ Ед/л (рис.6).

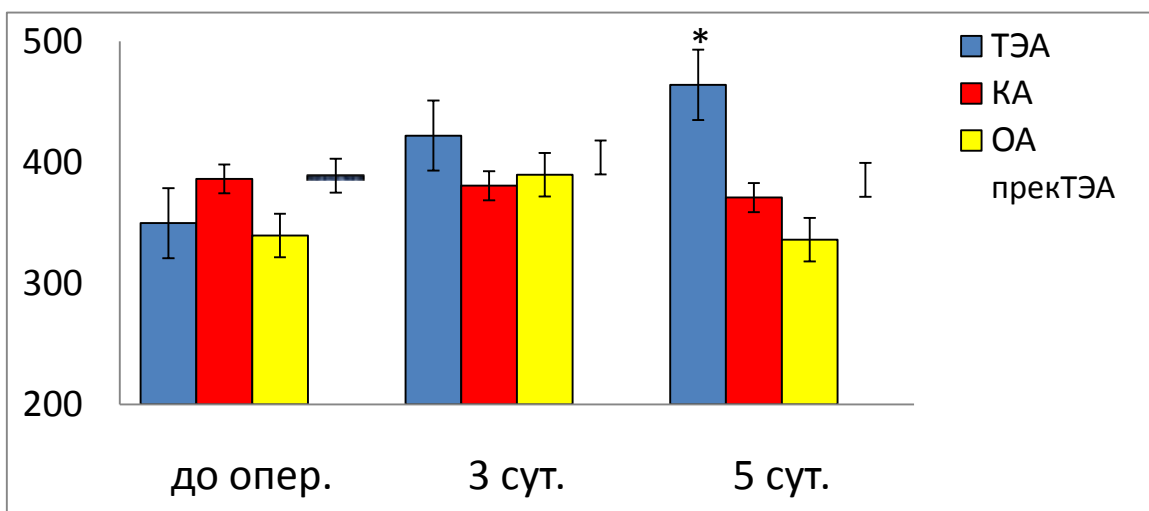


Рис.6. Динамика показателей активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ, Ед/л).
Примечание: * - $p < 0,01$ – статистическая значимость межгрупповых различий.

В свете сниженной перфузии печени на фоне нестабильной гемодинамики, эти значения свидетельствуют об отсутствии печеночного цитолиза, как и в группе с ОА, где защита печени проводилась посредством ингаляционного прекондиционирования

севофлюраном. Другими словами, получены сопоставимые значения динамики ЛДГ (только с меньшей амплитудой) в группах пациентов с прекондиционированной ТЭА, и больных получавших ОА, и тем самым подтверждающие эффективность использования дистантного ишемического прекондиционирования.

Не менее интересными выглядят результаты исследования динамики показателей активности общего билирубина. В группе с прекондиционированием отмечается достоверное ($p < 0,05$) снижение этого показателя до $7,9 \pm 0,7$ мкмоль/л к 5 суткам послеоперационного периода в сравнении с дооперационным уровнем билирубина $12,2 \pm 0,8$ мкмоль/л и на 3 сутки $12,6 \pm 0,7$ мкмоль/л после операции. Данные изменения почти идентичны параметрам билирубина в группе с КА, где билирубин рассматривался как эндогенный антиоксидант и являлся индикатором повреждения тканей при окислительном стрессе. То есть, при отсутствии оксидантного стресса уровень билирубина по сравнению с другими группами был ниже. В группе с прекондиционированием видимо происходит мобилизация клеток организма, в том числе и печени, что и выражается в последующем снижении оксидантного стресса и соответствующим снижением билирубина (рис.7).

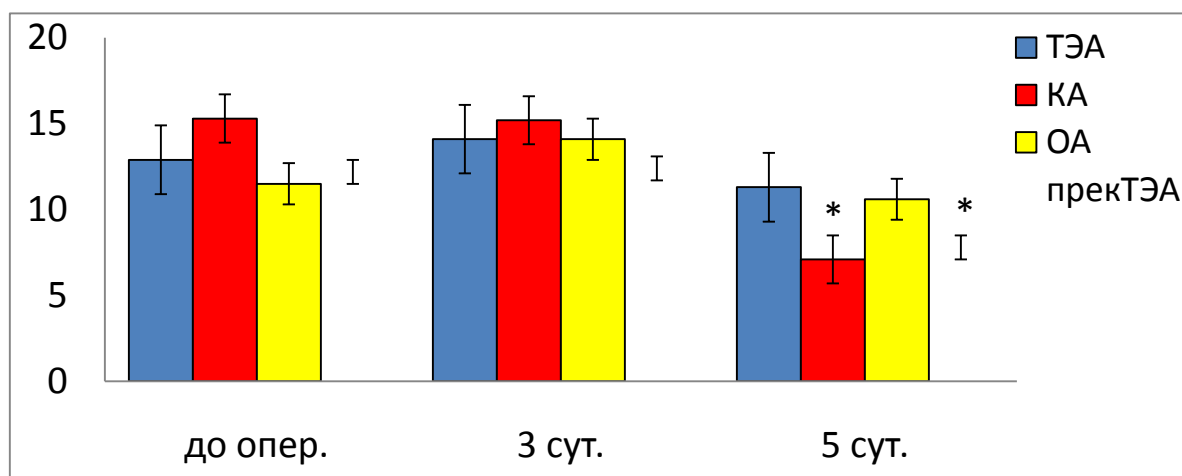


Рис.7. Динамика показателей общего билирубина (ммоль/л)

Примечание: * - $p < 0,05$ – статистическая значимость межгрупповых различий.

Наличие же положительных результатов при исследовании функционального состояния здоровой печени создает предпосылки для использования метода дистантного

ишемического (неинвазивного) прекондиционирования у больных с заболеваниями этого органа.

Согласно полученным данным **второго этапа** исследования достоверных отличий в уровне изучаемых показателей в период до операции у пациентов групп сравнения получено не было (таб.1). Но начиная с третьих суток отмечается достоверное преобладание ($p<0,05$) значений ТГ в группе без проведения ПКП. При этом у пациентов с инвазивным и дистантным ПКП значения данного показателя на третьи сутки исследования были практически на одном уровне. К пятым суткам послеоперационного периода уровень ТГ первой группы снизился на 25% в сравнении с третьим сутками, но не имел достоверности отличий с уровнем аналогичного показателя во второй и третьей группах. Высокий уровень ТГ на 3 сутки у пациентов первой группы является ответом печени на массивное воздействие медиаторов воспаления, а также выброс эндотоксинов в системный и портальный кровоток. По мере нарастания тяжести печеночной дисфункции на фоне снижения доставки кислорода к печени и развитием некроза печеночных клеток происходит угнетение синтеза ТГ.

Таблица 1.

Динамика маркеров печеночной дисфункции в зависимости от метода прекондиционирования печени (n=44)

Группа	I группа (n=14)			II группа (n=16)			III группа (n=14)		
сутки	д/о	3	5	д/о	3	5	д/о	3	5
ТГ, ммоль/л	0,79 ±0,18	3,08 ±0,26 *	2,31 ±0,21 *	0,81 ±0,12	1,82 ±0,19 * **	1,98 ±0,22 *	0,82 ±0,13	1,89 ±0,21 * **	2,1 ±0,32 *
ЩФ, Ед/л	70,1 ±6,4	186,8 ±22,1 *	540,2 ±53,0 *	81,3 ±9,1	169,8 ±18,3 *	234,1 ±22,4 * **	77,4 ±6,2	175,7 ±19,2 *	246,2 ±24,9 * **
Билирубин мкмоль/л	18,0 ±4,2	61,7 ±12,1 *	108,1 ±26,7 *	19,7 ±4,8	44,9 ±7,6 *	38,2 ±7,1 **	18,6 ±4,1	39,8 ±7,2	41,3 ±7,8 **
ИИП	19,0 ±1,3	28,2 ±1,2 *	12,9 ±1,6 *	19,6 ±1,1	25,4 ±1,6 *	19,1 ±1,4 **	19,1 ±1,2	24,4 ±1,4 *	23,3 ±1,6 **
Оценка по ШКГ, баллы	15	13,2 ±0,3 *	10,1 ±0,2 *	15	13,4 ±0,4 *	13,8 ±0,4 * **	15	13,6 ±0,5 *	14,0 ±0,3 * **

Примечание: д/о – период до операции; * - $p<0,05$ – различия достоверны внутри группы; ** - $p<0,05$ – различия достоверны данными I группы.

Рассматривая динамику показателей ЩФ и билирубина видно, что на третий день исследования нет достоверных отличий между исследуемыми группами, но к пятым суткам наблюдения получено достоверное увеличение ($p < 0,05$) активности ЩФ и билирубина у больных группы плацебо, тогда как значения у пациентов с прекондиционированием мало чем отличались друг от друга. Данные показатели отражают прогрессирование мезенхимально-воспалительного синдрома и внутрипеченочного холестаза у больных без проведения прекондиционирования печени.

Данные изменения подтверждает и оценка уровня сознания по ШКГ. На пятые сутки исследования в группе плацебо она составила $10,1 \pm 0,2$ баллов, что достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов второй ($13,8 \pm 0,4$ баллов) и третьей ($14,0 \pm 0,3$ баллов) группы в соответствующий период времени.

Все вышеизложенные лабораторные изменения соответствуют среднему уровню корреляции между оценкой сознания по ШКГ и показателями ИПП ($r = 0,068 \pm 0,03$). Так на третьи сутки послеоперационного периода отмечено повышение ИИП во всех исследуемых группах с максимальными цифрами (до $28,2 \pm 1,2$) у пациентов без проведения прекондиционирования, но достоверных отличий между группами на этом этапе не отмечалось. Данные значения соответствуют синдрому клеточно-печеночных нарушений с преобладанием ишемических процессов в печени. По мере нарастания лабораторных и клинических изменений в сторону поражения печеночной ткани в первой группе, цитолитический синдром перешел в морфологическую стадию с закономерной дистрофией и последующим некрозом гепатоцитов, что и выразилось к пятым суткам в резкой регрессии ИИП ($12,9 \pm 1,6$) у этих больных. Эти значения достоверно отличались ($p < 0,05$) от групп с проведением инвазивного ($19,1 \pm 1,4$) и дистантного ($23,3 \pm 1,6$) ишемического прекондиционирования, где проявления цитолитического синдрома остались на уровне регрессирующей ишемии, но без наличия некротических изменений гепатоцитов.

Таким образом, применение инвазивного и дистантного метода ПКП во время проведения анестезии показало их сопоставимую противоишемическую эффективность.

Следующей задачей второго этапа исследования было сравнить клиническую эффективность инвазивного и дистантного ишемического прекондиционирования печени (таб.2).

Таблица 2.

Клиническая эффективность прекондиционирования у пациентов, оперированных на печени (n=44)

Показатели	Группы сравнения		
	I (n=14)	II (n=16)	III (n=14)
Длительность ИВЛ, сутки	9,8 ± 2,1	2,4 ± 0,4 *	3,1 ± 0,5 *
Развитие ОПЧН, абс (%)	4 (28,5%)	1 (6,2%)	2 (14,2%)
Длительность нахождения в ОРИТ, сутки	14,6 ± 2,6	6,8 ± 0,5 *	7,2 ± 0,4 *

Примечание: * -p<0,05 – различия достоверны с данными I группы.

Согласно полученным данным клиническая эффективность методов ПКП сопоставима. Применение этих методов противоишемической защиты печени позволяет достоверно снизить длительность пребывания на ИВЛ, снижает риск развития печеночной недостаточности. Относительный риск (ОР) развития ОПЧН у пациентов I группы был 0,29 (ДИ 95%; 0,4-0,18), у больных II группы ОР развития ОПЧН 0,06 (ДИ 95%; 0,08 -0,04), и в III группе ОР составил 0,14 (ДИ 95%; 0,16- 0,12). Однако при проведении качественного анализа развития ОПЧН достоверных различий в группах сравнения получено не было.

Достоверные различия между изучаемыми группами также были найдены в длительности госпитализации пациентов в ОРИТ. У пациентов, которым во время анестезии проводили ПКП, этот показатель был достоверно ниже.

Выводы

1. У пациентов, оперированных в условиях проведения комбинированной анестезии с применением торокально-эпидуральной анальгезии при операциях вне гепатобилиарной зоны (малый таз), отмечались наибольшие значения ишемического повреждения гепатоцитов, что подтверждается достоверным увеличением активности лактатдегидрогеназы на 25% в сравнении

с исходным уровнем. Комбинированная анестезия с использованием каудального доступа не вызывает ишемических изменений в печени (не получено достоверного увеличения активности ЛДГ).

2. В результате применения метода дистантного ишемического прекодиционирования до проведения комбинированной анестезии с применением торокально-эпидуральной анальгезии получен выраженный гепатопротективный эффект, заключающийся в стабильном уровне активности ЛДГ, достоверно не отличающийся от значений данного показателя в группах сравнения.
3. Применение инвазивного и неинвазивного метода ПКП в ходе комбинированной анестезии при операциях на печени показало их сопоставимую клиническую эффективность в сравнении с группой плацебо, что отразилось в достоверном снижении длительности пребывания на ИВЛ ($2,4 \pm 0,4$ суток; $3,1 \pm 0,5$ суток; $9,8 \pm 2,1$ суток соответственно), снижении относительного риска развития острой печеночной недостаточности (с 0,29 до 0,06) и, как следствие, сокращении средней продолжительности госпитализации больных в ОРИТ ($6,8 \pm 0,5$ суток; $7,2 \pm 0,4$ суток; $14,6 \pm 2,6$ суток соответственно).

Практические рекомендации

1. У больных с преморбидным нарушением функции печени при операциях на органах малого таза методом выбора может служить комбинированная анестезия с нейроаксиальной блокадой из каудального доступа. Этот метод анестезии позволяет поддерживать стабильный уровень среднего артериального давления и тем самым не приводит к ишемии печени в сравнении с нейроаксиальной анестезией из торокального доступа.
2. В случае выбора комбинированной анестезии с торако-эпидуральной блокадой у пациентов с фоновым заболеванием печени, непосредственно перед операцией, с целью снижения риска ишемии печени, необходимо провести дистантное ишемическое прекодиционирование печени (наложение пневматической манжеты на дистальную часть бедра).
3. Для развития эффекта дистантного ишемического прекодиционирования, давление в компрессионной

пневматической манжете необходимо нагнетать до исчезновения пульсации на тыльной артерии стопы с последующей экспозицией в 10 минут. На предложенный способ профилактики развития печеночной дисфункции / недостаточности в послеоперационном периоде получена приоритетная справка (Заявка № 2012110677 / 14(016004), дата приоритета 21.03.2012г.).

4. При оперативных вмешательствах на печени, с целью профилактики развития печеночной дисфункции/ недостаточности, возможно применение инвазивного либо неинвазивного прекондиционирования печени, обладающих сравнимой клинической эффективностью.
5. Выраженный защитный эффект прекондиционирования печени и, в частности, его неинвазивных разновидностей (дистантное, фармакологическое) создает обоснование для его более широкого внедрения в клиническую практику, особенно при хирургических вмешательствах на гепатобилиарной зоне.
6. Одним из маркеров, указывающих на риск развития печеночной дисфункции/ недостаточности, является индекс ишемии печени. В случае увеличения этого показателя более 21 можно достоверно судить о развитии ишемии печени, а снижение этого показателя менее 21 коррелирует с риском развития печеночной недостаточности. На предложенный способ определения ишемического повреждения тканей печени получена приоритетная справка (Заявка № 2012110679 / 14(016006), дата приоритета 21.03.2012г.).

Список опубликованных научных работ по теме диссертации

1. Конради, А.Б. Каудальная анестезия у детей в хирургии одного дня, сравнение с общим обезболиванием / **А.Б. Конради**, И.Х. Искандеров, К.В. Ахлюстин, О.В. Макаров // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2005. – Том 2, №1. - С.14-17.
2. Конради, А.Б. Случай применения метода нейроаксиальной блокады в раннем неонатальном периоде / **А.Б. Конради** // III Всероссийская научно-практическая конференция «Критические состояния в акушерстве и неонатологии»: Тезисы докладов. - Петрозаводск, 2005. – С.378

3. Конради, А.Б. Опыт применения каудальной анестезии при плановых гистерэктомиях / **А.Б. Конради**, И.Х. Искандеров // Всероссийский съезд «Современное направление и пути развития анестезиологии и реаниматологии в РФ»: Тезисы докладов. - Москва, 2006. – С. 70-71
4. Конради, А.Б. Влияние регионарной анестезии на течение раневого процесса /**А.Б. Конради** // XII съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов: Тезисы докладов. - Москва, 2010. – С. 214 – 215.
5. Конради, А.Б. Каудальная блокада как компонент комбинированной анестезии при онкологических операциях на среднем и нижнем этажах брюшной полости /**А.Б. Конради**, Л.Л.Плоткин // Межрегиональная научно - практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы хирургии»: Тезисы докладов. – Челябинск, 2010. – С. 197-199.
6. Конради, А.Б. Влияние анестезиологического пособия на функциональное состояние печени (обзор литературы) / **А.Б. Конради**, Л.Л. Плоткин // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – №1. – С. 99 -107.
7. Плоткин, Л.Л. Сравнительная оценка эффективности неинвазивного и инвазивного прекондиционирования печени во время анестезии /Л.Л. Плоткин, **А.Б. Конради**, М.П. Злаказов // Уральский медицинский журнал. – 2011. - №2(80). – С.113-117.
8. Конради, А.Б. Неинвазивное прекондиционирование печени при проведении комбинированной анестезии / **А.Б. Конради**, Л.Л. Плоткин, И.Я. Бондаревский // Казанский медицинский журнал. – 2011. - №3(92).- С. 312-315
9. Плоткин, Л.Л. Клиническая эффективность неинвазивного прекондиционирования при операциях на печени/ Л.Л. Плоткин, **А.Б. Конради**, М.П.Злаказов // Научно-практический журнал «Хирург». – 2011.- №10. - С. 12-17.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД ср.	артериальное давление среднее
АлАТ	аланинаминотрансфераза
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
ГлДГ	глутаматдегидрогеназа
ДИ	доверительный интервал
ИИП	индекс ишемии печени
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
КА	каудальная анальгезия
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МАК	минимальная альвеолярная концетрация
ОПчН	острая печеночная недостаточность
ОА	общая анестезия
ПКП	прекондиционирование печени
РА	регионарная анестезия
СА	спинальная анестезия
ТЭА	торакальная эпидуральная анальгезия
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭА	эпидуральная анестезия
γ-ГТП	гамма-глутаминтранспептидаза

КОНРАДИ
Александр Борисович

**ДИСТАНТНОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ
ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ
КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ**

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России 24.05.2012 г.

Подписано в печать2012г. Формат 60 x 84/16.
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ №
Отпечатано в типографии ТД «МАНЭК»
г.Озерск, бульвар Луначарского, д.17